

## VIZSGÁLATOK AZ IZO-KINOLIN SORBAN

### A hidrogénezett gyűrűben geminális dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-izo-kinolin-származékok előállítása

Írta: KÓBOR JENŐ

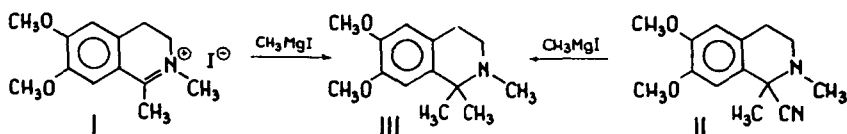
Előző közleményeinkben beszámoltunk az 1-es helyzetben metil [1], valamint fenil-, izo-propil- és 3', 4'-dimetoxi-benzil [2] csoportot tartalmazó N-alkil tetrahidro-izo-kinolin bázisok kvaternerezési reakciójáról, az ennek során keletkező diasztereomer sók szétválasztásáról és megoszlási arányáról a nyers reakcióelegyben. Protonrezonancia spektroszkópiai adatokra támaszkodva feltételezéseket tettünk a kvaterner izo-kinolinium sók térszerkezetére és ezen keresztül a kvaternerezési reakció valószínű térbeli lefutására vonatkozóan [3, 4].

A kvaternerezési reakcióra talált kísérleti adataink diszkutálásánál számos olyan megfontolást kellett tennünk, amelyek az eddigi hasonló jellegű vizsgálatok során többé-kevésbé elhanyagolhatók voltak. Merev, ill. olyan flexibilis vázú rendszerek esetében, amelyeknek ismert és ugyanakkor jelentősen kedvezett konformációjuk van, a reakció során keletkező kvaterner sók térszerkezetének ismeretében általában egyértelműen megállapítható, hogy a kvaternerező csoport a kérdéses diasztereomerben milyen térirányú (axiális, ekvatoriális) közelítéssel lépett be. A diasztereomerek megoszlási arányából, a kiindulási bázis konformációs viszonyainak ismeretében következtetni lehet arra, hogy az adott bázis esetében a kvaternerező csoport számára melyik belépési irány a kedvezett.

Közleményeinkben [1, 4] utaltunk a tetrahidro-izo-kinolin váz flexibilitására és arra, hogy a vizsgált tetrahidro-izo-kinolin váz konformációs viszonyai kevésbé ismertek, ill. erre vonatkozóan az irodalomban csak kevés és nem megbízható adat található [5, 6]. A különböző szubsztituensek eltérő relatív konformációs energiája miatt valószínű, hogy a diasztereomer sók térszerkezete általában valamilyen kedvezett konformációval jellemezhető. A konformációs viszonyok, a kiindulási bázisok konformációs egyensúlyi állandójának ismerete hiányában a kérdéses konformáció kiválasztása problematikus. A Closs-módszer [7] alkalmazását például azért kellett elvetnünk, mivel a tercier sók konformációs viszonyaira nem adható meg egyértelmű stabilitási sorrend. Az említettek miatt a kvaterner tetrahidro-izo-kinolinium-sók térszerkezeti viszonyaira tett megállapításaink további alátámasztást igényelnek, amelyhez további adatokat a tetrahidro-izo-kinolin váz konformációs viszonyainak tanulmányozása által kívántunk nyerni. A vázrendszer konformációs viszonyainak protonrezonancia spektroszkópiai módszerrel történő vizsgálatához a hidrogénezett gyűrű 1-es, 3-as és 4-es helyén geminális dimetil 1,2,3,4-tetrahidro-izo-kinolin származékok látszottak alkalmasnak. Jelen közleményünkben ezek szintéziséről számolunk be.

A C<sub>1</sub>-en geminális dimetil-tetrahidro-izo-kinolin származék (III) elkészítésénél a kvaterner 3,4-dihidro-izo-kinolinium-sóknak a nukleofil GRIGNARD-reagens hatására lejátszódó addíciós, ill. a pszeudocianidok kicserélési reakcióját használtuk fel. Az 1,2-dimetil-6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-izo-kinolinium-jodidból (I) éteres közegben

háromszoros feleslegben alkalmazott metil-magnézium-jodiddal közvetlenül, az I sóból kálium-cianiddal elkészített pszeudocianidból (II) ugyanolyan körülmények között GRIGNARD-szubsztitúcióval közel azonos termeléssel képződött az  $C_1$ -en geminális dimetil 6,7-dimetoxi-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-izo-kinolin (III). Megjegyezni kívánjuk, hogy a 6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-izo-kinolin bázis esetén a fenti körülmények között megkísérelt GRIGNARD-reakció nem vezetett eredményre.



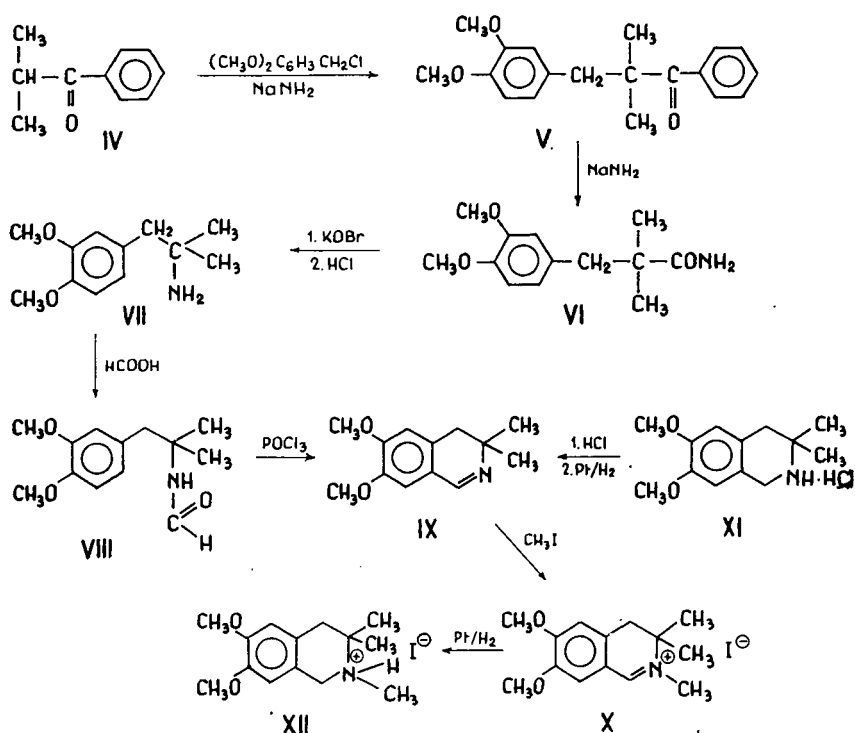
1. ábra

BUU-HOI és munkatársai azt találták [8], hogy az N-acil- $\alpha,\alpha$ -dimetil- $\beta$ -fenil-etil-amid BISCHLER—NAPIERLSKI ciklizációja nem vezet a megfelelő 3,4-dihidro-izo-kinolinhoz. A 3-as helyzetben geminális dimetil 1,2,3,4-tetrahidro-izo-kinolin származék szintéziséért ezért az N-formil- $\alpha,\alpha$ -dimetil- $\beta$ -(3,4-dimetoxi-fenil)-etil-amidon keresztül kíséreltük meg, mivel WOLLWEBER és HILTMANN megállapítása szerint [9], ha az oldallánchoz meta-helyzetben oxigénfunkció található az a parahelyzetű szénatom nukleofilítást a gyűrűzáráshoz megnöveli.

Az  $\alpha,\alpha$ -dimetil- $\beta$ -(3,4-dimetoxi-fenil)-etil-amin elkészítéséhez a BUU-HOI és munkatársai által adott szintézisutat követtük [8]. Izo-vajsav-klorid és benzol FRIEDEL—CRAFTS-szintézisével nyert izo-butiropenont (IV) nátrium-amid jelenlétében 3,4-dimetoxi-benzil-kloriddal kapcsoltunk. A képződött  $\alpha,\alpha$ -dimetil- $\beta$ -(3,4-dimetoxi-fenil)-propionil-benzolt (V) száraz toluolos oldatban nátrium-amiddal  $\alpha,\alpha$ -dimetil- $\beta$ -(3,4-dimetoxi-fenil)-propionamiddá (VI) hasítottuk. Az így kapott karbonsavamid (VI) HOFMANN-féle lebontása — az aromás gyűrű halogéneződése miatt — csak mintegy 29%-os termeléssel eredményezi az  $\alpha,\alpha$ -dimetil- $\beta$ -(3,4-dimetoxi-fenil)-etil-amint (VII). Utóbbi vegyületből az izo-kinolinváz kialakítására a BISCHLER—NAPIERLSKI-féle elvet alkalmaztuk.

Hangyasavval formilezett VII-amint kloroformos közegben foszfor-oxid-kloriddal dehidratálva a reakcióelegyből a változatlan VII amin mellett 30%-os termeléssel kaptuk meg a 3,3-dimetil-6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-izo-kinolint (IX). Hidrokloridja, ill. metojodidja (X) ADAMS-féle platina katalizátor jelenlétében, légköri nyomáson hidrogénezve kvantitatív termeléssel szolgáltatja a megfelelő tetrahidro-izo-kinolin származékokat (XI, ill. XII).

A 4,4-dimetil-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidro-izo-kinolin szintézisére a KNABE által kidolgozott eljárás [10] látszott megfelelőnek. A homo-veratronitril különböző körülmények között megkísérelt kétszeres metilezése azonban nem vezetett megfelelő eredményre, az  $\alpha,\alpha$ -dimetil-homo-veratronitril csak alárendelt melléktermékként képződött a monometil vegyület mellett. A nyers reakciótermék litium-alumínium-hidrides redukciójával kapott báziskeverékből elkészített és izolált amin-hidroklorid, — amely a KNABE által elkészített  $\beta,\beta$ -dimetil- $\beta$ -(3,4-dimetoxi-fenil)-etil-amin-hidrokloriddal egyező olvadáspontú — protonrezonancia-spektroszkópia vizsgálat szerint monometilezett homo-veratril-amin-hidrokloridnak bizonyult. Így a 4-es helyzetben geminális dimetil tetrahidro-izo-kinolin-származék készítése további vizsgálatok végzését teszi szükségessé.



2. ábra

## Kísérleti rész

### 1. 1,1-Dimetil-N-metil-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidro-izo-kinolin (III)

#### a. 1,2-Dimetil-6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-izo-kinolinium-jodidból (I $\rightarrow$ III)

1,44 g magnéziumból és 8,6 g metil-jodidból (háromszoros feleslegben) készített metil-magnézium-jodid 50 ml abszolút éteres oldatához keverés közben, részletekben 6,9 g (0,02 mól) jól megszáritott és elporított 1,2-dimetil-6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-izo-kinolinium-jodidot adagolunk. A só feloldása után a reakcióelegyet melegítés közben még húsz percen át kevertetjük, majd jeges hűtés mellett ammónium-klorid ammónium-hidroxid oldatával bontjuk és éterrel extraháljuk. Az egyesített éteres oldatból a bázist hígított sósavval kirázzuk, majd a savas oldatot ammóniával lúgosítjuk és éterrel kimossuk. A megszáritott éter ledestillálása után az 1,1-dimetil-N-metil-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidro-izo-kinolin mint olaj marad vissza. 1,55 g (33%-os termelés). Hidrokloridja (III. HCl) metanol-éterből kristályosítva 203–205 °C-on olvad; irodalmi [11] olvadáspont 210 °C. Protonrezonancia spektroszkópia analízis alapján a várt szerkezettel rendelkezik.

*Analízis*  $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{NO}_2\text{Cl}$  (271,8):

*Számított:* C: 61,42%, H: 8,30%

*Talált:* C: 61,71%, H: 8,43%

b. 1,2-Dimetil-6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-izo-kinolinium-jodid pszeudocianidjából (II → III)

Az I pszeudocianid az I jodid-sóból 10% feleslegben használt kálium-cianiddal készítve kvantitatív megkapható. Éterből kristályosítva 97—98 °C-on olvad, hasáb alakú kristályok.

Analízis  $C_{14}H_{15}N_2O_2$  (246,3):

Számított: N: 11,37%

Talált: N: 11,62%

4 g (0,016 mól) fenti pszeudocianid 30 ml absz. éteres oldatát háromszoros feleslegben vett metil-magnézium-jodid 50 ml éteres oldatához adagoljuk kevertetés közben. Egy órai melegítés után a reakcióelegyet hűtés közben bontjuk, majd éterrel extraháljuk. Az éteres oldatot bepároljuk és a maradékot híg sósavoldattal 30 percig melegítjük. A bázis kinyerése céljából a savas oldatot lehűtés után ammónium-hidroxiddal lúgosítjuk és éterrel extraháljuk. Szárítás és derítés után az étert ledesztilláljuk. Maradék 1,6 g (42%) olaj. Hidrokloridja (III.HCl) 203—205 °C-on olvad és a jodid-sóból Grignard-reakcióval kapott termék sósavas sójával depresszió nélkül olvad.

2.  $\alpha,\alpha$ -Dimetil- $\beta$ -(3,4-dimetoxi-fetil)-propionil-benzol (V)

RÉCSEI leírása alapján [12] készített izo-vajsav-klorid és benzol FRIEDEL—CRAFTS-reakciójával előállított izo-butirofenon (IV) (fp.: 90 °C/10 Hgmm) 61 g-ját (0,412 mól) 700 ml száraz toluolban oldjuk. 20 g (0,487 mól) 95%-os nátrium-amidot adunk az oldathoz és a reakcióelegyet 7 órán át forraljuk. A sárgás gélyszerű csapadékot tartalmazó oldatot ezután 370 ml 20%-os veratril-klorid (0,396 mól) benzolos oldatával elegyítjük, 1 g nátrium-jodid hozzáadása után 12 órán át olajfürdőn forraljuk. Lehűlés után a reakcióelegyet jégűtés közben vízzel bontjuk, majd a szerves fázist vízzel semlegesre mossuk és nátrium-szulfáton szárítjuk. A benzol-toluol oldószerkeletet vízsugár vákuumban ledesztilláljuk és a visszamaradó nyers reakcióterméket (122 g) vákuumban frakcionáljuk. 3 Hg-mm nyomáson 186—188 °C-on átdesztilláló anyag (73 g, 59,2%) a további átalakításhoz megfelelő minőségű. Világossárga, viszkózus olaj.

3.  $\alpha,\alpha$ -Dimetil- $\beta$ -(3,4-dimetoxi-fenil)-propionamid (VI)

A fenti keton (V) 72 g-ját (0,241 mól) 500 ml száraz toluolban oldjuk és 14 g (0,358 mól) nátrium-amid hozzáadása után olajfürdőn 20 órán át forrásban tartjuk. A reakcióelegyet lehűtjük és 1 ml ecetsavval megsavanyított vízzel bontjuk, majd a toluolos oldatot vízzel semlegesre mossuk. A szerves oldatból kiváló kristályos anyagot (39 g, op.: 122—123 °C) szűrjük. A toluol bepárlása után még 4 g kristályos termék nyerhető. Termelés: 43 g, 57,2%. Benzolból kristályosítva 123 °C-on olvad. Protonrezonancia spektroszkópia és elementár analízis alapján  $\alpha,\alpha$ -dimetil- $\beta$ -(3,4-dimetoxi-fenil)-propionamid (VI).

Analízis  $C_{13}H_{19}NO_3$  (237,29):

Számított: C: 65,79%, H: 8,07%, N: 5,90%

Talált: C: 65,48%, H: 8,21%, N: 5,64%

4.  $\alpha,\alpha$ -Dimetil- $\beta$ -(3,4-dimetoxi-fenil)-etil-amin (VII)

28 ml 20%-os kálium-hidroxid (0,1 mól) oldatában hűtés közben feloldunk 4,8 g (0,03 mól) brómot. Az oldatot só-jég keverékben lehűtjük és 5,9 g (0,024 mól) savamid (VI) 16 ml dioxános oldatát csepegtetjük hozzá 5 perc alatt erélyes keverés közben. Beadagolás után a reakcióelegyet még 20 percig kevertetjük, majd a hideg

oldatot háromszor 50 ml éterrel extraháljuk. Az egyesített éteres oldatot vízzel mossuk és nátrium-szulfáton szárítjuk. Derítés és az éter lepárlása után 2 g barnás olaj marad vissza. Ezt 20 ml sósavban oldjuk, majd a heves reakció befejeződése után a reakcióelegyet 20 percig forraljuk. Az erősen barna színű nyers reakcióterméket kétszer 20 ml éterrel mossuk. A savas oldatból lúgosítás után a szerves bázist háromszor 30 ml éterrel extraháljuk. Az éteres oldatot szárítás és derítés után bepárolva 1,5 g (28,8%) világos sárga olaj marad vissza, amely állaskor megdermed. Éterből kristályosítva 71 °C-on olvad. Hidrokloridja (VII.HCl) etanol-éterből kristályosítva 227 °C-on olvad. Fehér csillogó pikkelyek. Protonrezonancia spektroszkópiailag egységes, szerkezete az  $\alpha,\alpha$ -dimetil- $\beta$ -(3,4-dimetoxi-fenil)-etil-amin-hidrokloridra (VII.HCl) megfelelő.

*Analízis*  $C_{12}H_{20}NO_2Cl$  (245,75):

*Számított:* C: 58,64%, H: 8,20%

*Talált:* C: 58,57%, H: 8,05%

### 5. 3,3-Dimetil-6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-izo-kinolin (IX)

2,2 g (0,0105 mól)  $\alpha,\alpha$ -dimetil- $\beta$ -(3,4-dimetoxi-fenil)-etil-amin (VII) és 6 ml 90%-os hangyasav elegyét 7 órán át 170–180 °C-on tartjuk, majd a hangyasav felesleget vákuumban ledestilláljuk. A visszamaradó nyers savamidot (VIII) (2,4 g) 8 ml száraz kloroformban oldjuk és 2 ml foszfor-oxid-klorid hozzáelegyítése után vízfürdőn 2 órán át visszafolyatjuk, majd csökkentett nyomáson szárazra pároljuk. A párlási maradékot vízben oldjuk, a szennyezések eltávolítása céljából kevés éterrel extraháljuk és a vízes fázist kálium-hidroxid-oldattal lúgosítjuk. Az olajosan elkülönülő bázist éterrel extraháljuk. Az éteres extraktumot nátrium-szulfáton történő szárítás után bepároljuk. Sósavas alkohol hatására 1,1 g 227 °C-on olvadó, az  $\alpha,\alpha$ -dimetil- $\beta$ -(3,4-dimetoxi-fenil)-etil-amin-hidrokloriddal (VII. HCl) depresszió nélkül olvadó, azzal teljesen egyező anyag válik ki. Az anyalúgot lepárolva és a maradékot ismételt aceton-éterből kristályosítva 0,8 g 74 °C-on olvadó kristályos termék nyerhető. Metojodidja (X) (acetonban metil-jodiddal készítve) 192–4 °C-on bomlással olvadó, világos sárga kristályos anyag.

*Analízis*  $C_{14}H_{20}NO_2I$  (361,21):

*Számított:* C: 46,54% H: 5,58%

*Talált:* C: 46,27% H: 5,41%

### 6. 3,3-Dimetil-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidro-izo-kinolin-hidroklorid (XI)

0,8 g IX.HCl-et etanolos oldatban platina katalizátor jelenlétében légköri nyomáson és szobahőmérsékleten hidrogénezzük. A számított mennyiségű hidrogén felvétele után a reakcióelegyet a szokásos módon feldolgozva 0,6 g, hófehér 242–243 °C-on olvadó terméket (XI) kapunk.

*Analízis*  $C_{13}H_{20}NO_2Cl$  (257,64):

*Számított:* C: 60,60%, H: 7,94%

*Talált:* C: 60,25%, H: 7,93%

### 7. 2,3,3-Trimetil-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidro-izo-kinolin-hidrojodid (XII)

A IX bázis metojodidjának (X) katalitikus redukciójával készítve. Etanóból kristályosítva 196–8 °C-on olvad.

*Analízis*  $C_{14}H_{22}NO_2I$  (363,22):

*Számított:* C: 46,29%, H: 6,10%

*Talált:* C: 46,30%, H: 5,96%

## Összefoglalás

A tetrahydro-izo-kinolinváz konformációjának vizsgálata céljából megvalósítottuk az 1,1-dimetil- és a 3,3-dimetil-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahydro-izo-kinolin szintézisét. Az előbbi vegyülethez (III) az 1,2-dimetil-6,7-dimetoxi-3,4-dihydro-izo-kinolium-jodid (I) és pszeudocianidjának (II) GRIGNARD-reakciójával, míg az utóbbihoz (XI, ill. XII) izo-butiropfenonból kiindulva a IV—XII reakcióúton át jutottunk el.

A szerző köszönetet mond *dr. Lakosné dr. Láng Kornéliának* és *dr. Bartókné Bozóki Gizellának* az analízisek elvégzéséért, *Szűgyi László* laboránsnak a technikai segítségért.

## IRODALOM

- [1] BERNÁTH, G., KOCZKA, K., KÓBOR, J., RADICS, L., KAJTÁR, M.: Acta Chim. Acad. Sci. Hung. 55, 331, 1968.
- [2] KÓBOR, J., BERNÁTH, G., RADICS, L., KAJTÁR, M.: Acta Chim. Acad. Sci. Hung. 60, 255, 1969.
- [3] RADICS, L., KAJTÁR, M., KÓBOR, J., BERNÁTH, G.: Tetrahedron Letters, 2, 225, 1968.
- [4] RADICS, L., KAJTÁR, M., KÓBOR, J., BERNÁTH, G.: Acta Chim. Acad. Sci. Hung. 60, 381, 1969.
- [5] ELIEL, E. L., ALLINGER, N. L., ANGYAL, S. J., MARISON, G. A.: Conformational Analysis, John Wiley and Sons Inc., N.Y. 1965.
- [6] HANACK, M.: Conformation Theory, Academic Press, N.Y. 1965.
- [7] CLOSS, G. L.: J. Am. Chem. Soc. 81, 5456, 1959.
- [8] BUU-HOI, N. P., LOUG, C. T., XUONG, N. D.: J. Org. Chem. 23, 42, 1958.
- [9] WOLLWEBER, H., HILTMANN, R.: Angew. Chemie 72, 1001, 1960.
- [10] KNABE, J., KUBITZ, J.: Arch. Pharmz. 296, 591, 1963.
- [11] KNABE, J., SCHEPERS, A.: Arch. Pharmz. 295, 481, 1962.
- [12] RÉCSEI A.: Chem. Zeit. 52, 22, 1928.

## ИЗГОТОВЛЕНИЕ В ГИДРИРОВАННОМ КОЛЬЦЕ ДИМЕТИЛ 1,2,3,4-ТЕТРАГИДРО-ИЗО-КИНОЛИН ДЕРИВАТОВ

*Е. Кобор*

Автор осуществил синтезу 1,1-диметил-, и 3,3-диметил-6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагидро-изо-кинолин с целью исследования конформации корпуса тетрагидро-изо-кинолин. Он дошёл до прежнего раствора с 1,2-диметил-6,7-диметокси-3,4-дигидро-изо-кинолинийм-йодид и реакцией Grignard его псеудоцианида, а к последнему исходя из изо-бутирофенона, через  $\alpha,\alpha$ -диметил- $\beta$ -(3,4-диметокси-фенил)-этил-амин, путём реакции IV—XII.

## HERSTELLUNG VON IM HYDROGENISIERTEN RING GEMINALEN DIMETHYL- 1, 2, 3, 4-TETRAHYDRO-ISO-CHINOLIN-DERIVATEN

Von

*J. Kóbor*

Zwecks Untersuchung der Konformation des Tetrahydro-iso-chinolingerüstes hat Verfasser die Synthese des 1,1-Dimethyl- und des 3,3-Dimethyl-6,7 dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-iso-chinolins verwirklicht. Zu der ersten Verbindung gelangte er über die Grignard'sche Reaktion des 1,2-Dimethyl-6, 7-dimethoxy-3, 4-dihydro-iso-chonolinium-jodid und seines Pseudocyanids und zu der letzteren — ausgehend vom Iso-butyrophenon über das  $\alpha,\alpha$ -Dimethyl- $\beta$ -(3,4-dimethoxy-phenyl) aethyl-aminon auf dem Reaktionswege IV—XII.